Über Derivate des Bispidins, eines neuen bicyclischen Ringsystems

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
genehmigt von der
Philosophischen Fakultät der Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin.

Vorgelegt von

Franz Veit
aus Berlin-Steglitz.

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Dezember 1931

Tag der Promotion: 15. Februar 1932

Spezialdruckerei für Dissertationen Dr. Hermann Eschenhagen KG., Ohlau i. Schl.

Referenten: Professor Dr. C. Mannich

Professor Dr. Dr. H. Thoms

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

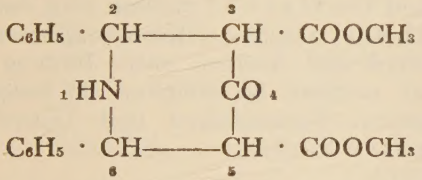
Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533918_0121

Theoretischer Teil.

Wie Petrenko-Kritschenko[1] gezeigt hat, lassen sich Aceton-dicarbonsäure-ester mit gewissen Aldehyden und Ammoniak bezw. primären Aminen zu Piperidonderivaten kondensieren; er erhielt z. B. aus dem Aceton-dicarbonsäure-dimethylester mit Benzaldehyd und Ammoniak folgenden Diphenyl-piperidon-dicarbonsäure-dimethylester:



Bei dieser Kondensation scheint die Natur des Amins ohne wesentlichen Einfluß zu sein; denn andere Autoren (s. unten) konnten die Synthese sowohl mit aliphatischen, wie auch mit aromatischen Basen durchführen. Von größerer Bedeutung für das Gelingen der Kondensation dürfte die Art des Aldehydes sein; denn während Petrenko-Kritschenko[2] dieselbe Reaktion mit Isobutyraldehyd, Mannich und Mück[3] mit Acetaldehyd, Mannich und Mohs[4] mit Piperonal und Anisaldehyd und Robinson[5] auch mit Succindialdehyd durchführen konnten, gelang es mir trotz eingehender Versuche unter verschiedenen Reaktionsbedingungen nicht, Piperidonderivate durch Einwirkung von Formaldehyd auf Aceton-dicarbonsäure-ester und primäre Amine zu erhalten. In diesem Zusammenhang erscheint auch die Angabe von Petrenko-Kritschenko[6]

1) Ber. Dtsch. Chem. Ges. 39, 1358 [1906]. — 40, 2884 [1907]. 42, 3684 [1909].

2) Chem. Zentralbl. [1916] I, 1055.

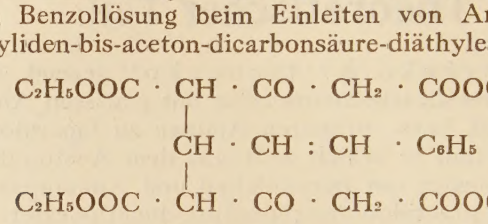
3) Mück: Dissertation Frankfurt a.M. 1927, S. 8 und 11.

4) Ber. Dtsch. Chem. Ges. 63, 610 [1930]. — Mohs: Dissertation Frankfurt a. M. 1928, S. 34—36.

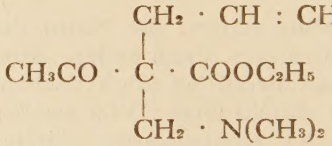
5) Journ. Chem. Soc. 111, 762 [1917].

6) Ber. Dtsch. Chem. Ges. 40, 2882 [1906].

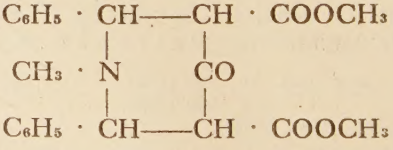
auffällig, daß bei der Verwendung von Zimtaldehyd und Furfurol stickstoffreie Produkte erhalten werden, nämlich die von Knoevenagel[7] dargestellten 1,5-Diketone; z. B. gibt der Zimtaldehyd mit Aceton-dicarbonsäure-diäthylester in Benzollösung beim Einleiten von Ammoniak den Cinnamyliden-bis-aceton-dicarbonsäure-diäthylester:



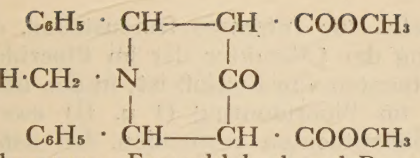
Mannich und Gollasch[8] stellten fest, daß die Methingruppe in substituierten Ketosäureestern häufig glatt mit Formaldehyd und Aminen unter Bildung von Aminoketosäureestern reagiert. So erhielten sie beispielsweise aus Allylacetessigester, Formaldehyd und Dimethylamin eine Ketobase folgender Struktur:



Es war deshalb naheliegend, dieselbe Reaktion auf die nach der Synthese von Petrenko-Kritschenko gebildeten Piperidonderivate anzuwenden, die als substituierte β-Ketosäureester mit in 3,5-Stellung befindlichen, reaktionsfähigen Wasserstoffatomen anzusehen sind. Tatsächlich gelang es Mannich und Mohs[9], mit den Piperidon-dicarbonsäure-estern (I u. II)

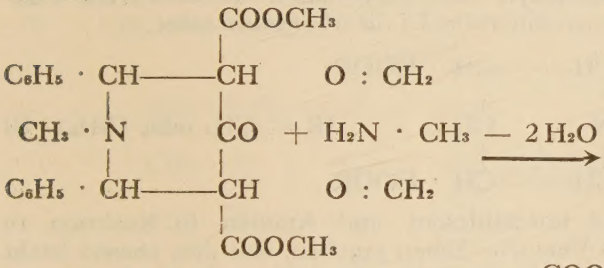
I 

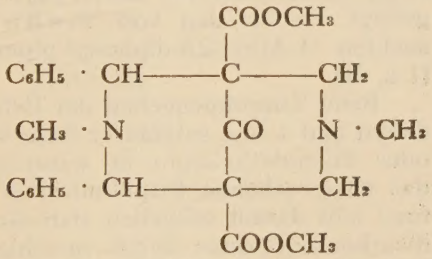
7) Liebigs Ann. 288, 321 [1895].
8) Liebigs Ann. 453, 179 und 185 [1927].
9) Ber. Dtsch. Chem. Ges. 63, 610—612 [1930].
Mohs: Dissertation Frankfurt a. M. 1928 S. 40—44.



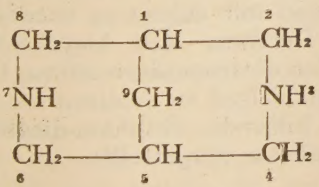
II

durch Einwirkung von Formaldehyd und Basen wie Methylamin und Allylamin eine der Piperidonbildung entsprechende Kondensation im Sinne folgender Formulierung durchzuführen:



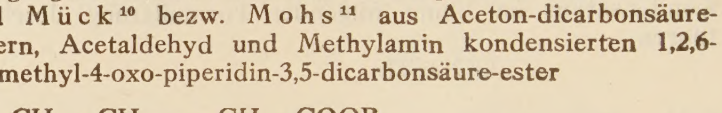


Sie erhielten so Derivate eines neuen bicyclischen Systems, in dem zwei Piperidinringe derart miteinander kondensiert sind, daß drei Kohlenstoffatome beiden Ringen gemeinsam sind. Sie nannten es „Bispidin" und schlugen folgende Numerierung vor:



Demnach sind die entstandenen Kondensationsprodukte als 9-Oxo-bispidin-1,5-dicarbonsäure-ester anzusehen.

Es war jetzt von Interesse festzustellen, ob bei dieser Bispidonbildung der Charakter der im Piperidonring vorliegenden Substituenten von Einfluß ist; in den oben erwähnten Fällen waren im Piperidonring (I u. II) zwei Phenylgruppen als Substituenten vorhanden. Ich habe deshalb in der vorliegenden Arbeit versucht, methylsubstituierte Ausgangsstoffe, z. B. die nach den Angaben von Mannich und Mück[10] bezw. Mohs[11] aus Aceton-dicarbonsäureestern, Acetaldehyd und Methylamin kondensierten 1,2,6-Trimethyl-4-oxo-piperidin-3,5-dicarbonsäure-ester



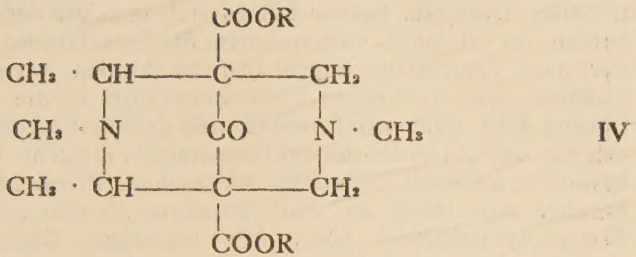
(R = CH_3 oder C_2H_5) III

ebenfalls mit Formaldehyd und Aminen in Reaktion zu bringen. Die Versuche haben ergeben, daß dies ebenso leicht gelingt wie bei den von Mannich und Mohs untersuchten 1-Alkyl-2,6-diphenyl-piperidon-dicarbonsäure-estern (I u. II).

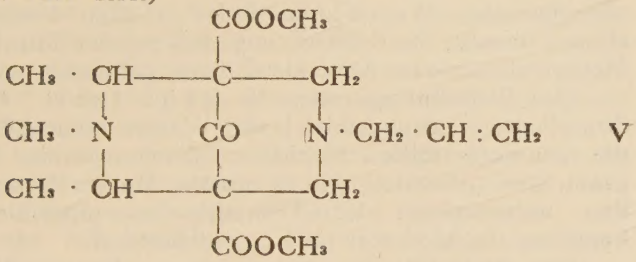
Beim Zusammengeben der Ester (III) mit 2 Mol Formaldehyd und 1 Mol salzsaurer Base wie Methylamin, Allylamin oder Phenyläthylamin in wässriger Lösung entsteht glatt das entsprechende Bispidinderivat (IV, V, VI). Dieser Befund läßt darauf schließen, daß die Belastung der Piperidondicarbonsäure-ester durch verschiedene Radikale kaum größere Bedeutung für die Bispidinkondensation mit Formaldehyd hat. Dagegen scheint der Formaldehyd durch andere Aldehyde nicht ersetzbar zu sein; denn Mannich und Mohs[12] hatten schon festgestellt, daß bei Verwendung von Benzaldehyd an Stelle von Formaldehyd keine Bispidinbildung eintritt, und mir gelang es ebenfalls nicht, bei der Synthese neuer Derivate des bicyclischen Systems aus Trimethyl-piperidon-dicarbonsäure-estern (III) den Formaldehyd durch Acetaldehyd zu ersetzen.

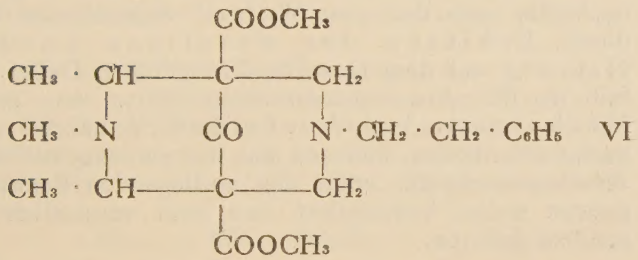
Es wurden folgende Bispidon-dicarbonsäure-ester in etwa 70%iger Ausbeute hergestellt:

10) Mück: Dissertation Frankfurt a. M. 1927, S. 11.
11) Mohs: Dissertation Frankfurt a. M. 1928, S. 12.
12) Mohs: Dissertation Frankfurt a. M. 1928, S. 32.



(R = CH_3 oder C_2H_5)



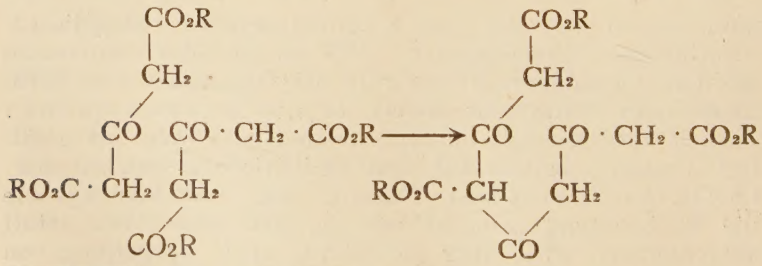


Von diesen ist der 3,6,7,8-Tetramethyl-9-oxo-bispidin-1,5-dicarbonsäure-dimethylester (IV) eingehender untersucht worden. Gegenüber Wasserstoff bei Gegenwart von Palladium- oder Platinmohr erweist er sich in ätherischer Lösung entsprechend der angenommenen Formel als gesättigt. Dagegen konnte bei dem Reduktionsversuch in methylalkoholischer Lösung mit Palladiumtierkohle die Beobachtung gemacht werden, daß zwar Wasserstoff aufgenommen wird, aber gleichzeitig auch Abspaltung von Methylamin und Acetaldehyd stattfindet. Die Karbonylgruppe gibt mit den üblichen Ketonreagenzien keine funk-

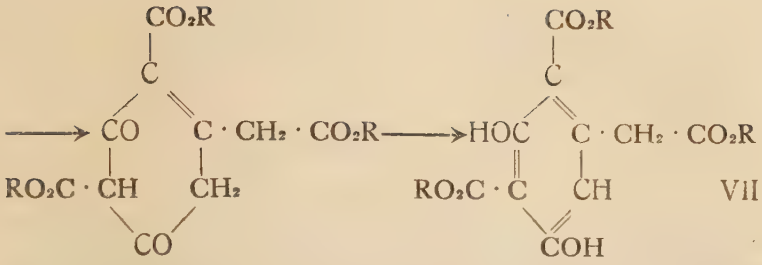
tionellen Derivate. Ferner hat es sich gezeigt, daß trotz der beiden im Molekül vorhandenen Stickstoffatome die Base nur ein Äquivalent Säure fest zu binden vermag. Beim Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in die ätherische Lösung fällt zwar ein Produkt aus, dessen Chlorgehalt fast den für das Dihydrochlorid berechneten erreicht. Beim Aufbewahren im Exsikkator über alkalischem Trockenmittel gibt es aber sehr leicht ein Mol Salzsäure ab und geht in das Monohydrochlorid über. Mit wässriger Überchlorsäure und mit Jodmethyl konnte nur ein Monoperchlorat beziehungsweise Monojodmethylat erhalten werden. Damit stimmt überein die Beobachtung, daß bei der Titration gegen Methylrot nur ein Äquivalent Säure gebunden wird.

Das Bispidinringsystem ist sehr labil. Gegen hydroxylhaltige Lösungsmittel wie Wasser oder Alkohol sind die neu dargestellten Bispidone beziehungsweise ihre Salze genau so empfindlich, wie es bereits Mohs[13] von dem von ihm untersuchten 1,2,6-Trimethyl-4-oxo-piperidin-3,5-dicarbonsäure-dimethylester (III) geschildert hat.

Der hydrolytische Abbau dieses Esters (III) wurde nochmals nach der von Mohs[14] angegebenen Vorschrift durch Erhitzen der wässrigen Lösung des Nitrats auf dem Dampfbad ausgeführt. Dabei fand Zerfall in die Ausgangsmaterialien statt, von denen sich Methylamin und Acetaldehyd nahezu quantitativ nachweisen ließen, während sich der zurückgebildete Acetondicarbonsäure-ester unter den vorliegenden Reaktionsbedingungen weiter kondensiert, und zwar vermutlich nach folgendem Schema:



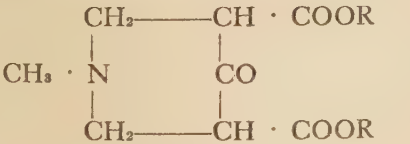
13) Mohs: Dissertation Frankfurt a. M. 1928, S. 8.
14) Mohs: Dissertation Frankfurt a. M. 1928, S. 13.



VII

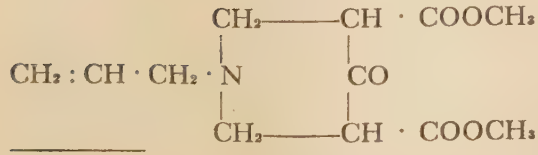
Als Endprodukt tritt dabei der 4,6-Dioxy-benzol-1,5-dicarbmethoxy-2-essigsäuremethylester (VII) auf, den Dootson[15] schon durch Erhitzen des Acetondicarbonsäure-esters auf 170—180° hergestellt hat. Aus dem stickstoffreien Anteil der Zersetzungsprodukte ließen sich Aceton-dicarbonsäure-ester und von den nach obiger Formulierung zu erwartenden Kondensationsprodukten neben nicht rein erhaltenen höher siedenden Ölen das Endprodukt vom Schmelzpunkt 145° isolieren. Der von Mohs erwähnte kristalline Körper mit dem Schmelzpunkt 138° dürfte unreiner Dioxybenzol-dicarbmethoxy-essigsäuremethylester (VII) gewesen sein.

Wenn sich dieser hydrolytische Abbau des methylsubstituierten Ringes auch bei den neuen Bispidonen (IV, V u. VI) durchführen ließ, so war damit zu rechnen, daß die bisher unbekannten, nur am Stickstoff substituierten Piperidondicarbonsäure-ester (VIII, IX u. X) gewonnen werden würden.



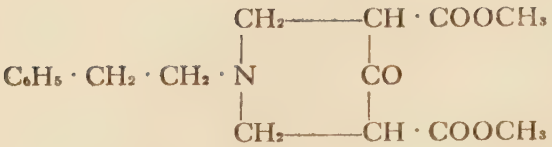
VIII

(R = CH_3 oder C_2H_5)



IX

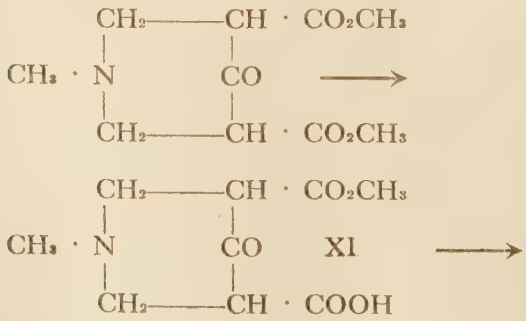
15) Journ. Chem. Soc. 77, 1196 [1900].

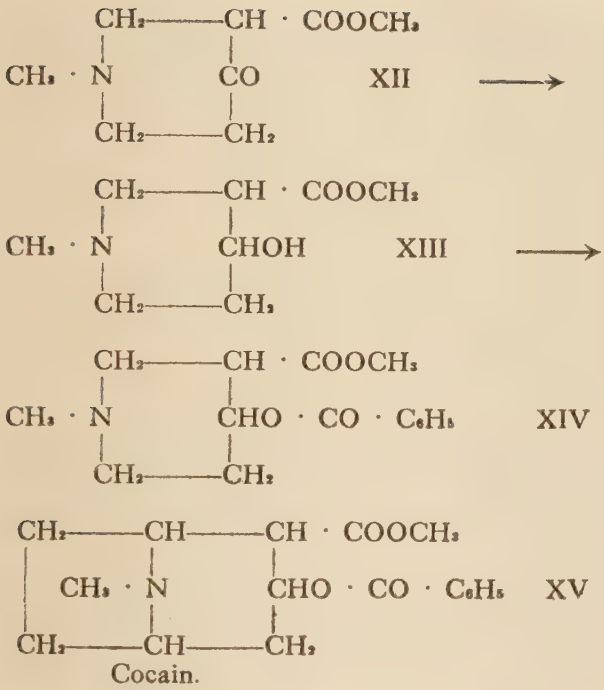


X

Die Ringsprengung trat bereits bei etwa halbstündigem Erhitzen der Dihydrochloride in wässriger Lösung auf dem siedenden Wasserbad fast quantitativ ein. Als Spaltprodukte waren Acetaldehyd und Methylamin nachzuweisen; als drittes Spaltprodukt entstanden jeweils die neuen Piperidonderivate (VIII, IX u. X), die leicht aus der karbonatalkalisch gemachten Lösung isoliert werden konnten. Der Versuch, sie aus nicht substituiertem Aceton-dicarbonsäure-ester, zwei Mol Formaldehyd und einem Mol Base synthetisch zu erhalten, führte, wie anfangs schon erwähnt wurde, nicht zum Ziel; wenigstens läßt sich aus den dabei entstehenden, teilweise säurelöslichen Ölen ein einheitliches oder kristallisiertes Produkt nicht fassen.

Wenn es gelang, die Di-esterbase (VIII) einseitig zu verseifen, so war zu erwarten, daß die entstehende Estersäure (XI), als β-Ketonsäure, leicht Kohlendioxyd abspalten und dabei den Ester einer N-Methyl-monocarbonsäure (XII) liefern würde, dessen Reduktionsprodukt (XIII) nach der Benzoylierung zu einer Substanz (XIV) führen sollte, welche in ihrer Struktur der einen Hälfte, nämlich dem Piperidinteil, des Cocains (XV) entsprechen müßte.



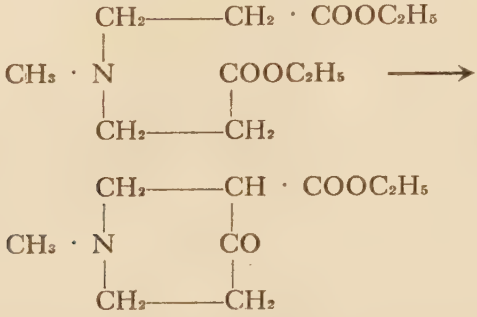


Cocain.

Die einseitige Verseifung der Di-esterbase bereitete anfangs beträchtliche Schwierigkeiten, da Alkalien den Piperidonring aufspalten, wobei Methylamin auftritt. Sie gelang aber beim halbstündigen Erhitzen mit 12,5%iger Salzsäure auf dem siedenden Wasserbad. Am besten geht man dazu gleich vom Bispidonderivat (IV) aus und führt die hydrolytische Ringsprengung und die einseitige Verseifung in einem Arbeitsgang durch, wobei bis zu 45% Ausbeute erzielt werden konnte. Es wurden auf diese Weise der 1-Methyl-4-oxo-piperidin-3-carbonsäure-methylester (XII) und der entsprechende Äthylester (XVI) hergestellt, die beide im Vakuum destillierbar sind und schön kristallisierende Hydrochloride bilden. Der letztere ist von Mc. E l v a i n[16] schon durch innere Kondensation von ββ'-Dicarbäthoxy-diäthyl-N-methyl-amin

16) Journ. Amer. Chem. Soc. 46, 1721 [1924]. — Chem. Zentralbl. [1924] III 1197.

mit Natrium in Xylol erhalten worden und hat sich als mit meinem Produkt identisch erwiesen.



Damit dürften die angenommenen Konstitutionsformeln der bei der hydrolytischen Spaltung der Bispidinderivate entstandenen Piperidon-dicarbonsäure-ester (VIII, IX u. X) sowie auch die der zugrundeliegenden Bispidone (IV, V und VI) eine weitere Stützung erfahren haben.

Zur Überführung in die entsprechende Alkoholbase wurde der salzsaure 1-Methyl-3-piperidon-carbonsäure-methylester (XII) in alkoholischer Lösung mit Platinoxyd als Katalysator bei 2—3 Atmosphären Überdruck reduziert. Von dem Reduktionsprodukt konnten kristallisierte Salze nicht erhalten werden. Das dürfte damit zusammenhängen, daß es nicht einheitlich ist; bei der Reduktion bildet sich nämlich ein neues (zweites) asymmetrisches Kohlenstoffatom, so daß zwei Racem-Formen möglich sind. Deshalb wurde nach erfolgter Reduktion und nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels das zurückbleibende, syrupartige Hydrochlorid direkt mit Benzoylchlorid erhitzt. Aus dem Reaktionsprodukt konnte in 65%iger Ausbeute eine Benzoylverbindung als Perchlorat isoliert werden. Auf dieselbe Weise wurde in 60%iger Ausbeute ein Nitrobenzoësäureester als Hydrochlorid hergestellt, das mit Platinoxyd und Wasserstoff in alkoholischer Lösung zum Aminobenzoësäureester reduziert wurde.

Sowohl das Perchlorat des Benzoësäureesters wie auch das Dihydrochlorid der Aminobenzoylverbindung wirken anästhesierend. Es wurde aber von näheren Untersuchungen

abgesehen, da Mc. Elvain[17] schon Verbindungen von diesem Typus eingehend hinsichtlich ihrer Verwendbarkeit als Lokalanästhetika geprüft und festgestellt hat, daß seine analogen Derivate ungefähr die gleiche Toxizität besitzen wie Cocain und nur ein Fünftel so stark anästhesierend wirken.

Robinson[18] hat, worauf schon eingangs hingewiesen wurde, eine interessante Anwendung der Synthese von Petrenko-Kritschenko mitgeteilt. Er fand, daß sich Aceton-dicarbonsäure-ester auf einfache und elegante Weise mit Succindialdehyd und Methylamin zu einem Tropinonderivat kondensieren läßt, und daran anschließend[19] hat er auf die Bedeutung aufmerksam gemacht, die der Succindialdehyd möglicherweise für den Aufbau der Alkaloide hat. Willstaetter, Wolfes und Mäder[20] haben dann späterhin, von dieser Reaktion ausgehend, aus Succindialdehyd, Methylamin und dem Dikaliumsalz des Aceton-dicarbonsäure-halbesters Ecgoninderivate erhalten und gelangten weitergehend bis zum Psicain, einem Stereoisomeren des Cocains.

Solange der Succindialdehyd eine schwer zu beschaffende Substanz war, mußte die Robinson'sche Synthese ohne Bedeutung bleiben. Nachdem aber vor kurzem Mannich und Budde[21] ein zuverlässiges und befriedigendes Verfahren für die Gewinnung dieser Substanz ausgearbeitet haben, ist sie viel leichter zugänglich geworden, als es bisher der Fall war. Es schien daher nicht aussichtslos, die Isolierung des Tropinon-dicarbonsäure-dimethylesters (XVII), der bisher in der Literatur nicht beschrieben ist, in Angriff zu nehmen. Nach vielen Versuchen gelang die Herstellung nach der im Versuchsteil angegebenen Vorschrift; allerdings schwankt die Ausbeute zwischen 40 und 60% und hängt nach meinen Beobachtungen in bedeutendem Maße von dem Reinheitsgrad des zur Reaktion verwendeten Aldehyds ab. Die Kondensation vollzieht sich folgendermaßen:

---

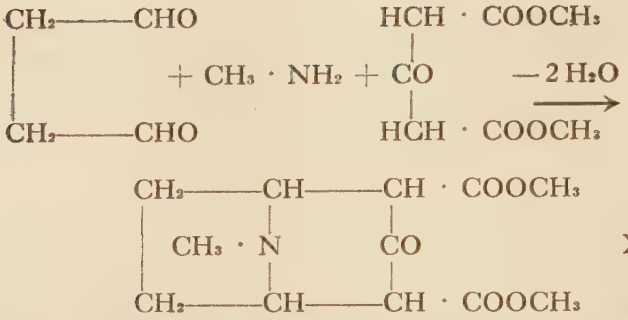
17) Journ. Amer. Chem. Soc. 46, 1721 [1924]. — 48, II 2179 und 2239 [1926]. — 49, II 2862 [1927].

18) Journ. Chem. Soc. 111, 762 [1917].

19) Journ. Chem. Soc. 111, 876 [1917].

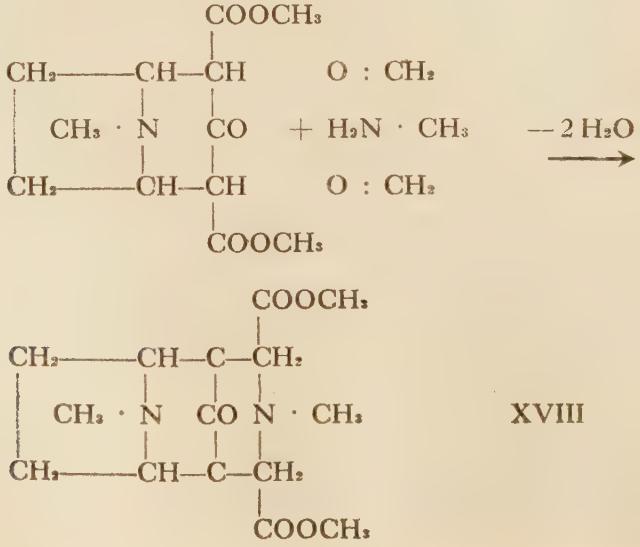
20) Liebigs Ann. 434, 111 [1923].

21) Budde: Dissertation Berlin 1931, S. 12.



XVII

Da in diesem Tropinonderivat, ebenso wie in den Piperidondicarbonsäure-estern (I, II u. III), ein substituierter Acetondicarbonsäure-ester mit zwei reaktionsfähigen Methingruppen vorliegt, war es möglich, daß sich die Bispidonsynthese auch auf dieses übertragen läßt. In der Tat entstand leicht und in befriedigender Ausbeute aus einem Mol salzsaurem Tropinon-dicarbonsäure-dimethylester (XVII), zwei Mol Formaldehyd und einem Mol Methylamin in wässriger Lösung das erwartete Kondensationsprodukt (XVIII), das sehr schön aus Äther kristallisiert und dem aus Analogiegründen eine tricyclische Struktur zugesprochen wird.

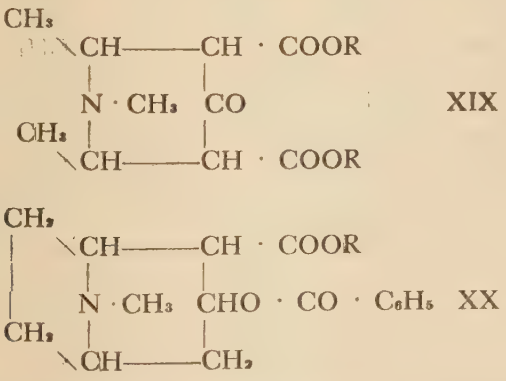


XVIII

Ähnliche tricyclische Basen waren von Diels und Alder[22] bei ihren Diën-Synthesen durch Kondensation von N-Methyl-pyrrol mit Maleïnsäureanhydrid erwartet, aber im Gegensatz zu einem analogen Versuch mit Furan nicht erhalten worden.

Eingehendere Abbaustudien an diesem tricyclischen System mußten aus Materialmangel unterbleiben; es konnte aber festgestellt werden, daß beim Erwärmen des Dihydrochlorides in wässriger Lösung gleichfalls Zersetzung unter Abspaltung von Succindialdehyd und Methylamin eintrat.

Zum Schluß seien noch einige Bemerkungen über die stereochemischen Verhältnisse angeführt. In dem als Ausgangsmaterial benutzten 1,2,6-Trimethyl-4-oxo-piperidin-3,5-dicarbonsäure-dimethylester (III) sind die in 2,6-Stellung befindlichen Methylgruppen nach noch unveröffentlichten Untersuchungen von Mannich und Fresenius[23] in cis-Stellung (XIX) vorhanden, somit in derselben Anordnung wie die beiden Methylengruppen im Fünfring des Cocains (XX).



XIX

XX

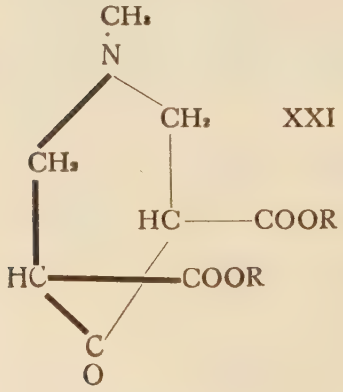
Wenn durch Kondensation mit Formaldehyd und primären Aminen an den Piperidonring ein zweiter Ring angebaut wird unter Bildung eines Bispidinderivates, so kann die Anheftung dieses Ringes entweder in cis-cis- oder in trans-trans- oder auch in cis-trans-Stellung zu den beiden in cis-Stellung zu-

22) Ber. Chem. Ges. 62, 554 [1929]. — Liebigs Ann. 470, 62 [1929]. — 486, 211 [1931].

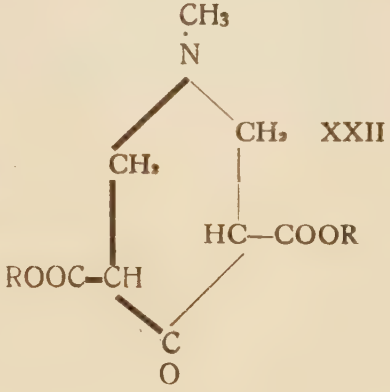
23) Privatmitteilung.

einander befindlichen Methylgruppen erfolgen. Eine Aussage in dieser Hinsicht läßt sich vorerst nicht machen.

Die beim Abbau der Bispidonderivate durch Aufspaltung des methylsubstituierten Ringes entstehenden Piperidon-dicarbonsäure-ester (VIII, IX u. X) können ihrer Konfiguration nach entweder cis-Formen (XXI) oder trans-Formen (XXII) sein, je nachdem die beiden Carboxylgruppen auf derselben oder auf entgegengesetzten Seiten des Ringes sitzen. Es ist versucht worden, diese Frage durch Spalten mit optisch-aktiven Säuren zu klären. Leider war es nicht möglich, kristallisierte Salze zu gewinnen. Die cis-Form müßte, da sie eine meso-Form ist, unspaltbar sein, während die trans-Form als racem-Form sich in einen rechts- und einen links-drehenden Anteil hätte zerlegen lassen müssen.



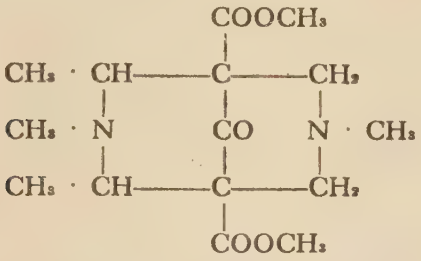
XXI



XXII

Versuchsteil.

3,6,7,8-Tetramethyl-9-oxo-bispidin-1,5-dicarbonsäure-dimethylester.



52 g fein gepulverter, nach den Angaben von Paul Mohs[24] durch Kondensation von Aceton-dicarbonsäure-dimethylester mit Acetaldehyd und salzsaurem Methylamin dargestellter 1,2,6-Trimethyl-4-oxo-piperidin-3,5-dicarbonsäure-dimethylester werden in 60 ccm Wasser aufgeschlemmt und mit einer Lösung von 15 g salzsaurem Methylamin in 30 ccm Wasser und 38 g einer 35%igen Formaldehydlösung etwa eine halbe Stunde lang geschüttelt, bis nahezu alle feste Substanz gelöst ist. Die Mischung erwärmt sich dabei etwas. Sie wird dann, wenn nötig, filtriert, mit einigen Tropfen Salzsäure kongosauer gemacht und ausgeäthert, wobei nur wenig Schmieren in den Äther gehen. Man bringt mit Kaliumcarbonat in etwa 70%iger Ausbeute die feste Base zur Abscheidung, die, aus siedendem Petroläther umkristallisiert, große Rhomben bildet, die bei 112° unter Zersetzung schmelzen. Das Kondensationsprodukt gibt mit $Fe^{\cdots}$ keine Rotfärbung (Enolreaktion), während man mit dem Ausgangsmaterial eine Eisenchloridreaktion erhält. Die neue Base ist in kaltem Petroläther schwer löslich, leichter in Alkohol, Äther, Aceton und verdünnten Säuren, nicht dagegen in Wasser.

24) Mohs: Dissertation Frankfurt a. M. 1928 S. 12.

0,1397 g Substanz liefern: 0,2955 g CO_2 und 0,0936 g H_2O.
0,1549 g Substanz liefern: 12,05 ccm N bei 22° und 767 mm.
$C_{15}H_{24}O_5N_2$ (312,20)

Berechnet: C = 57,66% H = 7,75% N = 8,97%
Gefunden: C = 57,7 % H = 7,5 % N = 9,1 %

Titration der Base: 0,3146 g Substanz wurden in verdünntem Alkohol (1 : 1) gelöst und unter Anwendung von Methylrot als Indikator mit n/10 Salzsäure titriert. Der Farbumschlag von gelb nach rot trat ein, als 9,92 ccm der Säure verbraucht waren, die ungefähr einem Äquivalent entsprechen; theoretisch wären 10 ccm nötig gewesen.

Das Monoperchlorat scheidet sich beim tropfenweisen Versetzen der alkoholischen Lösung der Base mit Überchlorsäure als feine, farblose Nadeln aus, die, mit absolutem Alkohol gewaschen, bei 137° unter Zersetzung schmelzen. Es ist in den üblichen organischen Lösungsmitteln unlöslich.

0,1434 g Substanz liefern: 0,2289 g CO_2 und 0,0795 g H_2O.
0,3603 g Substanz liefern: 0,1228 g AgCl.
$C_{15}H_{25}O_9N_2Cl$ (412,67)

Berechnet: C = 43,62% H = 6,11% Cl = 8,59%
Gefunden: C = 43,5 % H = 6,2 % Cl = 8,4 %

Monohydrochlorid: Beim Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in die ätherische Lösung der Base fällt ein sehr hygroskopisches, amorphes Produkt aus, das in Wasser mit kongosaurer Reaktion löslich ist und etwa 15% Chlor enthält (das Dihydrochlorid verlangt 18,4% Chlor). Es verliert beim Stehen über alkalischem Trockenmittel im Exsikkator, wie auch beim Lösen in Wasser, Alkohol oder Aceton, Chlorwasserstoff. Aus der abgekühlten Acetonlösung scheidet sich beim Reiben das Monohydrochlorid ab, das, aus absolutem Alkohol umkristallisiert, bei 122° unter Zersetzung schmilzt.

0,1221 g Substanz liefern: 0,2310 g CO_2 und 0,0789 g H_2O.
0,1474 g Substanz liefern: 10,1 ccm N bei 22° und 767 mm.
$C_{15}H_{25}O_5N_2Cl$ (348,67).

Berechnet: C = 51,63% H = 7,23% N = 8,04%
Gefunden: C = 51,6 % H = 7,2 % N = 8,0 %

Monojodmethylat: Versetzt man eine Lösung der reinen Base in absolutem Äther mit Methyljodid und läßt sie einige Tage stehen, so scheidet sich das Monojod-

methylat ab, das in Wasser, Alkohol, Aceton, löslich, in Äther und Petroläther unlöslich ist. Es wurde, da es sich bei Umkristallisationsversuchen zersetzte, nur mit absolutem Alkohol gewaschen, war dann rein weiß und zeigte den Schmelzpunkt 95°.

3,326 mg Substanz liefern: 0,920 mg J.

$C_{16}H_{27}O_5N_2J$ (454,16).

Berechnet: J = 27,95.
Gefunden: J = 27,7.

Verhalten der Base beim Kochen mit verschiedenen Lösungsmitteln: Behandlung mit hydroxylfreien Lösungsmitteln verändert die Base kaum. Es wurde ein je zweistündiges Erhitzen mit Benzol und Tetralin auf dem Wasserbad versucht; dabei trat nur schwache Verschmierung ein.

Dagegen wird die Base von hydroxylhaltigen Lösungsmitteln weitgehend zersetzt. 3 g wurden mit 10 ccm Methanol zwei Stunden auf dem Wasserbad am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Alkohols in eine Vorlage mit Salzsäure hinterblieben 2 g ölige, stickstoffhaltige Schmieren, die in verdünnten Säuren nur noch teilweise löslich waren, mit Eisenchlorid Rotfärbung gaben und sich nicht weiter identifizieren ließen. Die vorgelegte Salzsäure hinterließ beim nochmaligen Destillieren Kristalle von salzsaurem Methylamin; zur weiteren Identifizierung wurde das Pikrat hergestellt, das bei 215° schmolz. In den ersten Tropfen des Destillates wurde Acetaldehyd mit Dimethylhydroresorcin als Äthylidendimethon nachgewiesen, das den in der Literatur[25] angegebenen Schmelzpunkt 139° hatte. Aceton entstand bei dem Zerfall nicht.

Verhalten der Base bei der katalytischen Reduktion:

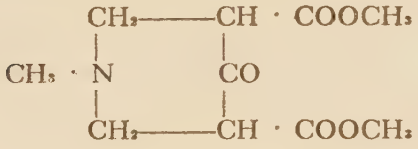
Werden 3,12 g der Base in ätherischer Lösung mit 0,15 g Palladium- oder Platinmohr bei gewöhnlicher Temperatur und Atmosphärendruck mit Wasserstoff geschüttelt, so bleibt das Ausgangsmaterial vollkommen erhalten. Die Aktivität des Katalysators wurde mit einer ungesättigten Verbindung geprüft.

---

25) D. Vorländer: Ztschr. f. analyt. Chem. 77, 249 [1929].

3,12 g der Base (1/100 Mol) wurden in methylalkoholischer Lösung mit Palladiumtierkohle und Wasserstoff bei Zimmertemperatur und gewöhnlichem Druck acht Stunden geschüttelt, wobei etwas weniger als 2/100 Mol Wasserstoff aufgenommen wurden. Beim Eindunsten der Lösung entwichen reichlich Methylamin und Acetaldehyd, und es blieb ein uneinheitliches Öl zurück, das Stickstoff enthielt.

1-Methyl-4-oxo-piperidin-3,5-dicarbonsäure-dimethylester.

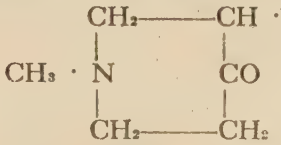


Werden 15,6 g fein pulverisierter 3,6,7,8-Tetramethyl-9-oxo-bispidin-1,5-dicarbonsäure-dimethylester mit 14,6 ccm 25%iger Salzsäure (= 3,65 g HCl) und 50 ccm Wasser auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, so tritt sehr starke Acetaldehydentwicklung auf, die schon bei 60° beginnt. Man setzt das Erhitzen fort, bis der Acetaldehydgeruch nur noch ganz schwach wahrzunehmen ist; dieser Zeitpunkt ist in etwa 20 Minuten erreicht. Dann wird die Lösung abgekühlt, die entstandene Base durch Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt und mit Äther aufgenommen. Nach Abdampfen des Äthers und längerem Stehen in der Kälte wird sie fest. Die Ausbeute beträgt etwa 90% der theoretisch möglichen Menge. Aus siedendem Petroläther umkristallisiert, wird das Reaktionsprodukt in feinen, verästelten Nadeln erhalten, die bei 87° schmelzen und in kaltem Petroläther schwer, in allen anderen organischen Solventien mehr oder weniger leicht löslich, in Wasser dagegen unlöslich sind.

0,1152 g Substanz liefern: 0,2211 g CO_2 und 0,0658 g H_2O.
5,394 mg Substanz liefern: 0,287 ccm N bei 20° und 761 mm.
$C_{10}H_{15}O_5N$ (229,13).

Berechnet: C = 52,37% H = 6,60% N = 6,11%.
Gefunden: C = 52,3 % H = 6,4 % N = 6,2 %.

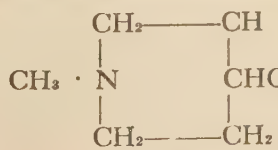
1-Methyl-4-oxo-piperidin-3-carbonsäure-methylester.



Werden 46,8 g fein gepulverter 3,6,7,8-Tetramethyl-9-oxo-bispidin-1,5-dicarbonsäure-dimethylester mit 200 ccm 12,5%-iger Salzsäure 30 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, so tritt neben Acetaldehyd auch Kohlendioxydentwicklung auf. Nachdem die Lösung abgekühlt ist, macht man mit viel festem Kaliumcarbonat in etwa 45%iger Ausbeute die in Wasser ziemlich leicht lösliche Base frei und äthert sie gründlich aus, bis der Äther mit $Fe^{\cdots}$ keine Rotfärbung mehr gibt (Enolreaktion). In die scharf getrockneten Ätherauszüge leitet man trockenen Chlorwasserstoff ein; es bildet sich das salzsaure Salz, das aus absolutem Alkohol umkristallisiert wird und bei 173° schmilzt. Die freie Base ist flüssig und kann im Vakuum destilliert werden.

0,1414 g Substanz liefern: 0,2384 g CO_2 und 0,0855 g H_2O.
0,1292 g Substanz liefern: 7,75 ccm N bei 17° und 748 mm.
20,774 mg Substanz liefern: 14,380 mg AgCl.
$C_8H_{14}O_3NCl$ (207,57).
Berechnet: C = 46,25% H = 6,80% N = 6,75% Cl = 17,08%.
Gefunden: C = 46,0 % H = 6,8 % N = 7,0 % Cl = 17,1 %.

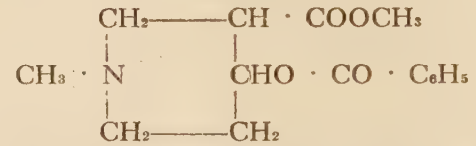
1-Methyl-oxy-piperidin-3-carbonsäure-methylester.



Die Lösung von 8 g salzsaurem 1-Methyl-4-oxo-piperidin-3-carbonsäure-methylester in 50 ccm verdünntem Alkohol (1 : 1) wird mit Wasserstoff und 0,5 g Platinoxyd als Katalysator bei 2,75 Atmosphären Druck und Zimmertemperatur etwa 6 Stunden geschüttelt, bis sie mit Eisenchlorid keine Rotfärbung (Enolreaktion) mehr gibt. Nachdem die Wasserstoffaufnahme beendet ist, wird der Katalysator abfiltriert

und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das zurückbleibende Hydrochlorid war nicht zur Kristallisation zu bringen, und ebenso gelang es trotz aller Versuche nicht, andere kristallisierende Salze zu erhalten. Diese Erscheinung läßt sich vielleicht sterisch erklären durch die Bildung eines zweiten asymmetrischen Kohlenstoffatoms bei der Reduktion, so daß hier ein Gemisch von Stereoisomeren vorliegt. Deshalb wurde die Alkoholbase weder als solche, noch in Form eines Salzes isoliert, sondern der Destillationsrückstand direkt verestert und so der Benzoësäure-, p-Nitrobenzoësäure- und der p-Aminobenzoësäureester hergestellt.

Benzoësäureester des 1-Methyl-4-oxy-piperidin-3-carbonsäure-methylesters.

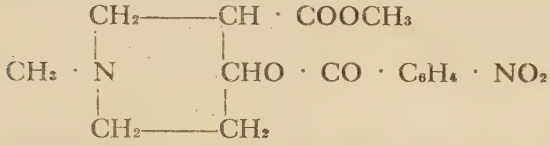


Die Hälfte des vorstehend erhaltenen Produktes, entsprechend 4 g salzsaurem 1-Methyl-4-oxo-piperidin-3-carbonsäure-methylester, wird mit 5 g Benzoylchlorid im Ölbad auf 140° erhitzt, bis die anfangs ziemlich heftige Salzsäureentwicklung aufhört. Nachdem das Reaktionsgemisch abgekühlt ist, läßt es sich mit trockenem Äther pulverig zerreiben; es gelingt aber nicht, das Hydrochlorid umzukristallisieren. Es wird in wenig Wasser gelöst, dann die Lösung mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht, und die freie Base mit Äther aufgenommen. Nach dem Abdampfen des Äthers wird sie mit 25%iger Überchlorsäure neutralisiert, wobei die Mischung sofort zu einem Kristallbrei erstarrt. Das in etwa 65%iger Ausbeute erhaltene Perchlorat gibt aus verdünntem Alkohol kurze, farblose Nadeln, die bei 174° schmelzen und deutlich anästhesieren. Außer diesem wurde auch das aus verdünnter Salzsäure in gelben Nadeln kristallisierende Platinsalz hergestellt, dessen Zersetzungspunkt bei 218° liegt.

0,1574 g Substanz liefern: 0,2739 g CO_2 und 0,0731 g H_2O
4,010 mg Substanz liefern: 0,128 ccm N bei 28,5° und 734 mm
$C_{15}H_{20}O_8NCl$ (377,62)

Berechnet: C = 47,67% H = 5,34% N = 3,71%.
Gefunden: C = 47,5 % H = 5,2 % N = 3,5 %.

p-Nitrobenzoësäureester des 1-Methyl-4-oxy-piperidin-3-carbonsäure-methylesters.



Die zweite Hälfte des bei der katalytischen Reduktion von 1-Methyl-4-oxo-piperidin-3-carbonsäure-methylester erhaltenen amorphen Hydrochlorides wird mit 7 g p-Nitrobenzoylchlorid versetzt und im Ölbad auf 160° erhitzt. Die zunächst kräftige Salzsäureentwicklung läßt bald nach und in 15 Minuten ist die Reaktion beendet. Man läßt das Gemisch abkühlen und verreibt es dann mit trockenem Äther, wobei es durchkristallisiert. Das so erhaltene salzsaure Salz des Esters wird abgesaugt und aus absolutem Alkohol umkristallisiert. Es bildet schöne, seidenglänzende Nadeln, die bei 192° schmelzen. Die Ausbeute beträgt 60% der theoretisch zu erwartenden Menge.

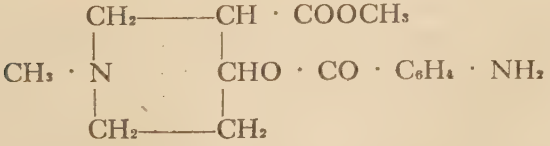
3,241 mg Substanz liefern: 0,317 mg Cl.

$C_{15}H_{19}O_6N_2Cl$ (358,62).

Berechnet: Cl = 9,89%.

Gefunden: Cl = 9,8 %.

p-Aminobenzoësäureester des 1-Methyl-4-oxy-piperidin-3-carbonsäure-methylesters.



2 g des vorstehend beschriebenen salzsauren Salzes der Nitrobenzoylverbindung des 1-Methyl-4-oxy-piperidin-3-carbonsäure-methylesters werden in verdünntem Alkohol (1 : 1) gelöst und mit 0,1 g Platinoxyd als Katalysator bei gewöhnlichem Druck und Zimmertemperatur in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach rascher Aufnahme der drei

Mol entsprechenden Gasmenge kommt die Reaktion zum Stillstand. Die ganze Reduktion dauert nur 15 Minuten und geht unter Erwärmung vor sich. Der Alkohol wird dann im Vakuum abdestilliert, aus der wässrigen Lösung die freie Base mit Kaliumcarbonat abgeschieden und mit Äther aufgenommen. Aus der ätherischen Lösung fällt trockener Chlorwasserstoff das Dihydrochlorid der Aminobenzoylverbindung, das, aus Alkohol-Äther umkristallisiert, bei 208° schmilzt. Es bildet farblose Nadeln, die auf der Zunge schwache Anästhesie erzeugen und zugleich stark sauer schmecken.

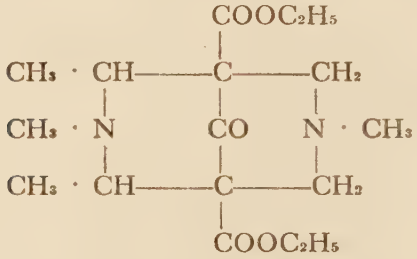
3,096 mg Substanz liefern: 0,598 mg Cl.

$C_{13}H_{22}O_4N_2Cl_2$ (365,10).

Berechnet: Cl = 19,42%.

Gefunden: Cl = 19,3 %.

3,6,7,8-Tetramethyl-9-oxo-bispidin-1,5-dicarbonsäure-diäthylester.



10 g entsprechend den Angaben von M. W. Mück[26] durch Kondensation von Aceton-dicarbonsäure-diäthylester mit Acetaldehyd und salzsaurem Methylamin dargestellter 1,2,6-Trimethyl-4-oxo-piperidin-3,5-dicarbonsäure-diäthylester werden mit einer Lösung von 4 g salzsaurem Methylamin in 5 ccm Wasser und 10 g einer 35%igen Formaldehydlösung etwa 15 Minuten geschüttelt, bis die Mischung unter Erwärmung homogen geworden ist. Die mit einigen Tropfen Salzsäure deutlich kongosauer gemachte Lösung gibt an Äther nur wenig Schmieren ab. Macht man sie mit Kaliumcarbonat alkalisch, so wird die Base abgeschieden und da-

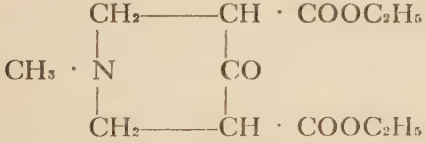
26) Mück: Dissertation Frankfurt a. M. 1927 S. 11.

nach mit Äther aufgenommen. Nach dem Abdampfen des Äthers und längerem Stehen hinterbleibt ein Brei von farblosen Kristallen, die durch Anreiben mit wenig Petroläther von anhaftenden Schmieren befreit und dann aus siedendem Petroläther umkristallisiert werden. Dabei erhält man rhombisch-bipyramidale Kristalle, die bei 89° schmelzen und sich in kaltem Petroläther schwer, in Äther, Alkohol, Aceton, Benzol, Essigester, Dioxan, Chloroform leicht und in Wasser überhaupt nicht lösen.

0,1477 g Substanz liefern: 0,3188 g CO_2 und 0,1071 g H_2O.
0,1239 g Substanz liefern: 9,08 ccm N bei 23° und 745 mm.
$C_{17}H_{28}O_5N_2$ (340,23).

Berechnet: C = 59,96% H = 8,29% N = 8,23%.
Gefunden: C = 60,1 % H = 8,3 % N = 8,3 %.

1-Methyl-4-oxo-piperidin-3,5-dicarbonsäure-diäthylester.

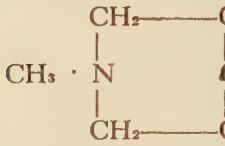


17 g fein gepulverter 3,6,7,8-Tetramethyl-9-oxo-bispidin-1,5-dicarbonsäure-diäthylester werden in 14,6 ccm 25%iger Salzsäure (= 3,65 g HCl) und 50 ccm Wasser gelöst und auf dem siedenden Wasserbad etwa 20 Minuten erhitzt, bis der entweichende Acetaldehyd nur noch ganz schwach wahrzunehmen ist. Nachdem die Lösung abgekühlt ist, bringt man mit Kaliumcarbonat das entstandene Ketoamin zur Abscheidung und nimmt es mit Äther auf. Der Rückstand der Ätherlösung wird bei längerem Stehen in der Kälte fest und kann dann aus siedendem Petroläther umkristallisiert werden. Es bilden sich feine, glänzende Blättchen, die bei 115° schmelzen und sich in kaltem Petroläther schwer, in allen anderen organischen Lösungsmitteln leicht lösen; in Wasser sind sie vollkommen unlöslich.

0,1510 g Substanz liefern: 0,3108 g CO_2 und 0,1026 g H_2O.
0,1094 g Substanz liefern: 5,4 ccm N bei 22° und 749 mm.
$C_{12}H_{19}O_5N$ (257,16).

Berechnet: C = 56,00% H = 7,45% N = 5,45%.
Gefunden: C = 56,1 % H = 7,6 % N = 5,6 %.

1-Methyl-4-oxo-piperidin-3-carbonsäure-äthylester.

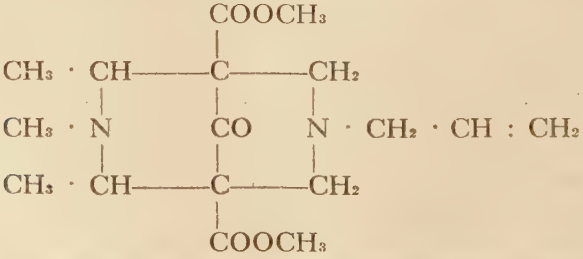


51 g fein gepulverter 3,6,7,8-Tetramethyl-9-oxo-bispidin-1,5-dicarbonsäure-diäthylester werden in 200 ccm 12,5%iger Salzsäure gelöst und 30 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Dabei entweicht neben Acetaldehyd auch Kohlendioxyd. Die Lösung wird dann abgekühlt, mit viel festem Kaliumcarbonat versetzt und das in Wasser ziemlich leicht lösliche Reaktionsprodukt gründlich mit Äther aufgenommen, bis keine Rotfärbung mit Eisenchlorid auftritt; dazu ist mindestens 6 maliges Ausschütteln erforderlich. Die Ätherauszüge werden vereinigt, scharf getrocknet und dann trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Auf diese Weise wird das salzsaure Salz ausgefällt, das nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol-Äther und Trocknen bei 80° im Vakuum den von Mc. Elvain[27] angegebenen Schmelzpunkt 129° zeigt. Die aus diesem Salz freigemachte Base hatte bei 12 mm den Siedepunkt 130°.

0,1188 g Substanz liefern: 0,2123 g CO_2 und 0,0773 g H_2O.
3,135 mg Substanz liefern: 0,174 ccm N bei 22° und 748 mm.
$C_9H_{16}O_3NCl$ (221,59).

Berechnet: C = 48,74% H = 7,28% N = 6,32%.
Gefunden: C = 48,7 % H = 7,3 % N = 6,3 %.

3-Allyl-6,7,8-trimethyl-9-oxo-bispidin-1,5-dicarbonsäure-dimethylester.



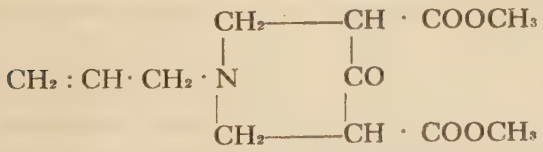
27) Journ. Amer. Chem. Soc. 46, 1721 [1924]. — Chem. Zentralbl. [1924] III 1197.

52 g nach der Vorschrift von Paul Mohs[28] aus Acetondicarbonsäure-dimethylester, Acetaldehyd und salzsaurem Methylamin hergestellter 1,2,6-Trimethyl-4-oxo-piperidin-3,5-dicarbonsäure-dimethylester werden fein zerrieben, in 60 ccm Wasser aufgeschlemmt und mit einer Lösung von 21 g salzsaurem Allylamin in 30 ccm Wasser und 38 g einer 35%igen Formaldehydlösung etwa eine halbe Stunde geschüttelt, wobei sich unter leichter Erwärmung eine nahezu homogene Mischung bildet. Diese wird, wenn nötig, filtriert und nach Zusatz einiger Tropfen Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion zur Entfernung vorhandener Schmieren mit Äther geschüttelt. Dann macht man mit Kaliumcarbonat das entstandene Ketodiamin frei und nimmt es mit Äther auf. Der Rückstand dieser Ätherlösung wandelt sich beim Stehen in der Kälte in einen Kristallbrei um. Durch Behandlung mit wenig Petroläther werden die festen Bestandteile von den öligen getrennt und aus siedendem Petroläther umkristallisiert, wobei sich derbe, rhombische Kristalle bilden, die in Äther, Aceton, Alkohol und verdünnten Säuren leicht, in Wasser nicht löslich sind.

0,1466 g Substanz liefern: 0,3240 g CO_2 und 0,0984 g H_2O.
0,1328 g Substanz liefern: 9,68 ccm N bei 16,5° und 747 mm.
$C_{17}H_{26}O_5N_2$ (338,22).

Berechnet: C = 60,32% H = 7,75% N = 8,28%.
Gefunden: C = 60,3 % H = 7,5 % N = 8,5 %

1-Allyl-4-oxo-piperidin-3,5-dicarbonsäure-dimethylester.



Erhitzt man 16,9 g fein gepulverten 3-Allyl-6,7,8-trimethyl-9-oxo-bispidin-1,5-dicarbonsäure-dimethylester mit 14,6 g 25%iger Salzsäure (= 3,65 g HCl) und 50 ccm Wasser auf dem siedenden Wasserbad, so entweicht schon bei 60° Acetaldehyd. Nach etwa 20 Minuten ist die Reaktion beendet. Die Lösung wird abgekühlt, mit Kaliumcarbonat in etwa 80%iger

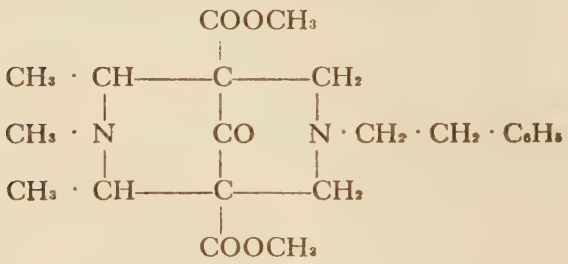
28) Mohs: Dissertation Frankfurt a. M. 1928 S. 12.

Ausbeute die entstandene Base frei gemacht und ausgeäthert. Da sie nach Abdampfen des Äthers und längerem Stehen in der Kälte nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte, wurde durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in die ätherische Lösung das salzsaure Salz hergestellt, das, aus Alkohol-Äther umkristallisiert, farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 134° bildet.

0,1044 g Substanz liefern: 0,1885 g CO_2 und 0,0599 g H_2O.
0,1090 g Substanz liefern: 4,55 ccm N bei 20° und 761 mm.
$C_{12}H_{18}O_5NCl$ (291,61).

Berechnet: C = 49,38% H = 6,22% N = 4,80%.
Gefunden: C = 49,2 % H = 6,4 % N = 4,9 %.

3-Phenyläthyl-6,7,8-trimethyl-9-oxo-bispidin-1,5-dicarbonsäure-dimethylester.



52 g fein gepulverter, nach der Vorschrift von Paul Mohs[29] durch Kondensation von Aceton-dicarbonsäure-dimethylester mit Acetaldehyd und salzsaurem Methylamin dargestellter 1,2,6-Trimethyl-4-oxo-piperidin-3,5-dicarbonsäure-dimethylester werden in 60 ccm Wasser aufgeschlemmt. Gibt man dazu eine Lösung von 32 g salzsaurem Phenyläthylamin in 40 ccm Wasser und 38 g einer 35%igen Formaldehydlösung und schüttelt etwa eine halbe Stunde gut durch, so erhält man unter Erwärmung ein nahezu homogenes Reaktionsgemisch, das, wenn nötig, filtriert wird. Nachdem es zur Entfernung vorhandener Schmieren sauer ausgeäthert ist, macht man die Base mit Kaliumcarbonat frei und nimmt sie mit Äther auf. Nach Abdampfen des Äthers und längerem

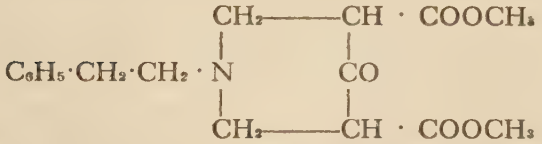
29) Mohs: Dissertation Frankfurt a. M. 1928 S. 12.

Stehen in der Kälte wird sie vollständig fest und kann dann aus siedendem Petroläther umkristallisiert werden. Sie bildet lange, prismatische Kristalle, die bei 102° schmelzen und sich in kaltem Petroläther schwer, in anderen organischen Solventien leicht, in Wasser überhaupt nicht lösen.

0,1240 g Substanz liefern: 0,2986 g CO_2 und 0,0849 g H_2O.
0,1288 g Substanz liefern: 7,8 ccm N bei 21° und 755 mm.
$C_{22}H_{30}O_5N_2$ (402,25).

Berechnet: C = 65,63% H = 7,52% N = 6,96%.
Gefunden: C = 65,7 % H = 7,7 % N = 7,0 %.

1-Phenyläthyl-4-oxo-piperidin-3,5-dicarbonsäure-dimethylester.

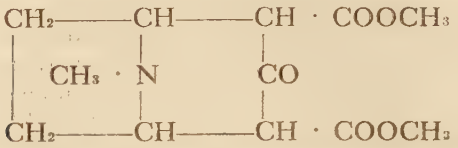


Gibt man zu 20 g fein gepulverten 3-Phenyläthyl-6,7,8-trimethyl-9-oxo-bispidin-1,5-dicarbonsäure-dimethylester 14,6 ccm 25%ige Salzsäure (= 3,65 g HCl) und 50 ccm Wasser und erhitzt diese Mischung auf dem heißen Wasserbad, so fängt sie schon bei 60° an zu sieden, und es entweichen Acetaldehyddämpfe. Die Reaktion ist nach etwa 20 Minuten beendet. Nachdem das Reaktionsgemisch abgekühlt ist, kann man aus der mit Kaliumcarbonat alkalisch gemachten Lösung mit Äther knapp 12 g eines gelblichen Öles ausschütteln, das auch nach längerem Stehen in der Kälte nicht kristallisiert. Das Hydrochlorid war ebenfalls nicht zur Kristallisation zu bringen; es wurde deshalb in die ätherische Lösung der Base trockener Bromwasserstoff eingeleitet und auf diese Weise das bromwasserstoffsaure Salz erhalten, das, aus Alkohol-Äther umkristallisiert, bei 130° schmilzt.

0,1463 g Substanz liefern: 0,2729 g CO_2 und 0,0719 g H_2O.
3,148 mg Substanz liefern: 0,092 ccm N bei 28° und 743 mm.
$C_{17}H_{22}O_5NBr$ (400,10).

Berechnet: C = 50,99% H = 5,54% N = 3,50%.
Gefunden: C = 50,9 % H = 5,5 % N = 3,2 %.

3-Oxo-tropan-2,4-dicarbonsäure-dimethylester.

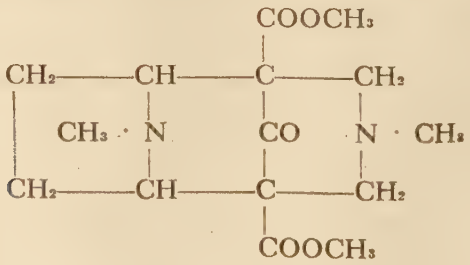


19 g Aceton-dicarbonsäure-dimethylester werden mit einer Lösung von 8,6 g salzsaurem Methylamin in 10 ccm Wasser, 6,8 g frisch destilliertem Succindialdehyd und 10 ccm Methanol versetzt, worauf das homogene Gemisch vier Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt wird. Die dunkelbraun verfärbte Lösung wird dann im Vakuum zur Trockne eingedampft und der zurückbleibende Kristallbrei, der unbedingt trocken sein muß, zur Entfernung anhaftender Schmieren mit 30 ccm Aceton angerieben und damit gründlich ausgekocht. Nach dem Absaugen der Kristallmasse und Waschen mit kaltem Aceton wird sie in wenig Wasser gelöst und filtriert. Die klare Lösung versetzt man mit viel festem Kaliumcarbonat und schüttelt 5—6 mal mit Chloroform aus. Die Chloroformauszüge werden getrocknet und abdestilliert. Es bleibt ein Öl zurück, das ein gut kristallisierendes Hydrochlorid gibt. Aus absolutem Alkohol umkristallisiert, schmilzt es bei 160°. Die Ausbeute schwankt zwischen 40 und 60% der theoretisch möglichen Menge.

5,048 mg Substanz liefern: 9,180 mg CO_2 und 2,842 mg H_2O.
0,1114 g Substanz liefern: 4,6 ccm N bei 22° und 762 mm.
$C_{12}H_{18}O_5NCl$ (291,61).

Berechnet: C = 49,38% H = 6,22% N = 4,80%.
Gefunden: C = 49,6 % H = 6,3 % N = 4,8 %.

3,7-Dimethyl-6,8-äthylen-9-oxo-bispidin-1,5-dicarbonsäure-dimethylester.



8 g vorstehend beschriebener salzsaurer 3-Oxo-tropan-2,4-dicarbonsäure-dimethylester werden in 20 ccm gelöst und mit 1,6 g einer 50% Methylaminlösung und 5 g einer 35%igen Formaldehydlösung versetzt. Das homogene Reaktionsgemisch erwärmt sich dabei etwas. Nach zwei Stunden scheidet man mit Kaliumcarbonat die Base als dickes, bald kristallin erstarrendes Öl ab. Die Ausbeute beträgt 45—50% der theoretisch zu erwartenden Menge. Das Kondensationsprodukt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen im Exsikkator aus Äther umkristallisiert. Es bildet große, flache Rhomben, die bei 113° schmelzen und im Gegensatz zum Ausgangsmaterial, das eine Enolreaktion gibt, keine Rotfärbung mit Eisenchlorid hervorrufen. In Petroläther, Ligroin und Wasser ist die neue Base unlöslich, in allen anderen organischen Lösungsmitteln und in verdünnten Säuren löslich. Sie bildet ein schön kristallisierendes Hydrobromid und Perchlorat.

4,259 mg Substanz liefern: 9,104 mg CO_2 und 2,816 mg H_2O.
2,981 mg Substanz liefern: 0,234 ccm N bei 22° und 759 mm.
$C_{15}H_{22}O_5N_2$ (310,19).

Berechnet: C = 58,03% H = 7,15% N = 9,03%.
Gefunden: C = 58,3 % H = 7,4 % N = 9,1 %.

Die vorliegende Arbeit wurde in dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin auf Anregung und unter Leitung von Herrn Professor Dr. C. Mannich ausgeführt.

Ich möchte auch an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer ergebensten Dank sagen für das wohlwollende Interesse, das er mir in liebenswürdiger Weise stets entgegenbrachte, für die stete Förderung meiner wissenschaftlichen Ausbildung, sowie für die Unterstützung, welche er mir bei der vorliegenden Arbeit hat zuteil werden lassen.

Lebenslauf.

Am 17. Februar 1906 wurde ich, Franz V e i t, als Sohn des Konzertmeisters Franz V e i t, in Berlin-Steglitz geboren. Ich besuchte die Oberrealschule in Steglitz, die ich Ostern 1925 mit dem Reifezeugnis verließ, um mich an der Universität Berlin dem Studium der Chemie zu widmen. Nachdem ich im Februar 1930 im Pharmazeutischen Institut das chemische Verbandsexamen bestanden hatte, begann ich meine Dissertation, die ich im Juli 1931 beendete.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren: Dr. von Baeyer, Dr. Binz, Dr. Bodenstein, Dr. Diels, Dr. Günther, Dr. Johnson, Dr. Just, Dr. Leuchs, Dr. Lockemann, Dr. Maier, Dr. Mannich, Dr. Nernst, Dr. Paneth, Dr. Polanyi, Dr. H. Pringsheim, Dr. Riesenfeld, Dr. Schlenk, Dr. E. Schmidt, Dr. F. J. Schmidt, Dr. Schrauth, Dr. Simon, Dr. Thoms und Dr. Traube, sowie die Herren Privatdozenten: Dr. Bonhoeffer, Dr. Czerny, Dr. Dieterle und Dr. Schüler.